

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGESESSKRIFT

(11) 162982 B

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 2078/85

(22) Indleveringsdag: 10 maj 1985

(41) Alm. tilgængelig: 13 nov 1985

(44) Fremlagt: 06 jan 1992

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 12 maj 1984 GB 8412208

(51) Int.Cl.5

C 07 D 211/90

C 07 D 401/04

/(C 07 D 401/04,

C 07 D 211:00,

C 07 D 213:00)

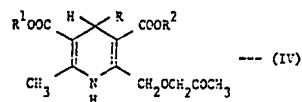
(71) Ansøger: *PFIZER CORPORATION; Calle 15 1/2, Avenida Santa Isabel; Colon, PA

(72) Opfinder: David *Alker; GB, Simon Fraser *Campbell; GB, Peter Edward *Cross; GB

(74) Fuldmægtig: Hofman-Bang & Boutard A/S

(54) 1,4-Dihydropyridinderivater og farmaceutiske præparater indeholdende disse

1,4-Dihydropyridinderivater med formlen



(56) Fremdragne publikationer

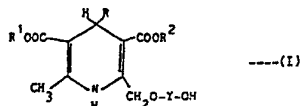
DK ans. nr. 5399/80

er nyttige som mellemprodukter ved fremstilling af forbindelserne (I) og også som antiischaemiske og antihypertensive midler.

(57) Sammendrag

2078-85

1,4-Dihydropyridinderivater med formlen



hvor R er en eventuelt substitueret aryl- eller heteroarylgruppe, R¹ og R² hver for sig er (C₁-C₄)alkyl eller 2-methoxyethyl, og Y er -(CH₂)_n-, hvor n er 2, 3 eller 4, -CH₂CH(CH₃)- eller -CH₂C(CH₃)₂-, fremstilles ved en række kendte fremgangsmåder.

Forbindelserne (I) er nyttige som antiischaemiske og antihypertensive midler og som syntesemellemprodukter ved fremstilling af andre dihydropyridin-calciunantagonister.

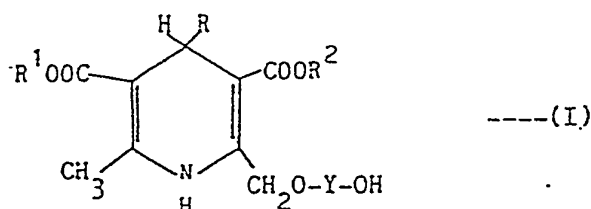
Opfindelsen angår 1,4-dihydropyridinderivater med en hydroxysubstituent i en alkoxy-sidekæde knyttet til 2-stillingen, hvilke forbindelser er nyttige som anti-iskæmiske og antihypertensive midler og også som syntesemellemprodukter. Opfindelsen angår også disse forbindelser til anvendelse som terapeutikum og farmaceutiske præparater indeholdende forbindelserne.

Forbindelserne ifølge opfindelsen reducerer bevægelsen af calcium ind i cellen, og de er således i stand til at forsinke eller forhindre den hjertekontraktur, som antages at forårsages af en akkumulation af intracellulært calcium under iskæmiske tilstande. Overdreven calciumindstrømning under iskæmi kan have et antal yderligere skadelige virkninger, som yderligere ville kompromittere det iskæmiske myocardium. Disse inkluderer mindre effektiv anvendelse af oxygen til ATP-produktion, aktivering af mitochondrial fedtsyreoxidation og eventuelt fremme af cellenecrose. Således er forbindelserne nyttige til behandling eller forhindring af en række forskellige hjertetilstande, såsom angina pectoris, hjerte-arytmier, hjerteanfald og hjerte-hypertrofi. Forbindelserne har også vasodilator-aktivitet, eftersom de kan inhibere calciumindstrømning i celler af vaskulært væv, og de er således nyttige som antihypertensive midler og til behandling af coronar vasospasme.

Fra dansk patentansøgning nr. 5399/80 kendes bl.a. 1,4-dihydropyridinderivater med en alkoxysubstituent i en alkoxysidekæde knyttet til 2-stillingen, hvilke forbindelser er angivet at have værdifulde antihypertensive egenskaber. Det har vist sig, at 1,4-dihydropyridinderivaterne ifølge opfindelsen, som har en hydroxysubstituent i en alkoxysidekæde knyttet til 2-stillingen, udviser en bedre calciumkanal-blokerende aktivitet og har en længere plasmahalveringstid end disse kendte

forbindelser.

De hidtil ukendte 1,4-dihydropyridinderivater ifølge opfindelsen er forbindelser med den almene formel



5 hvori R betyder phenyl substitueret med 1 eller 2 substituent, der hver for sig er valgt blandt halogen og trifluormethyl, eller 2-chlorpyridin-3-yl,

R^1 og R^2 hver for sig betyder (C_1-C_4) alkyl, og

Y betyder $-(CH_2)_n-$ hvor n er 2, 3 eller 4, $-CH_2CH(CH_3)-$ eller $-CH_2C(CH_3)_2-$,

10 og farmaceutisk acceptable salte deraf.

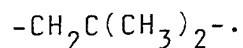
"Halogen" skal i denne beskrivelse betyde F, Cl, Br eller I.

Alkylgrupper med 3 eller flere carbonatomer kan være ligekædede eller forgrenede.

15 R er fortrinsvis 2-chlorphenyl, 2,3-dichlorphenyl, 2-chlor-3-trifluormethylphenyl eller 2-chlorpyridin-3-yl.

Fortrinsvis er enten R^1 CH_3 , og R^2 C_2H_5 , eller R^1 C_2H_5 og R^2 CH_3 . Mest foretrukket er R^1 CH_3 og R^2 C_2H_5 .

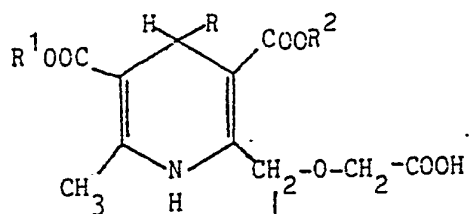
Y er fortrinsvis $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_4-$, $-CH_2CH(CH_3)-$ eller



Forbindelserne med formlen (I) indeholdende et eller flere asymmetriske centre vil eksistere som et eller flere par af enantiomere, og sådanne par eller individuelle isomere kan være adskillelige ved fysiske metoder, f.eks. ved fraktioneret krystallisation eller chromatografi af udgangsforbindelserne eller egnede derivater deraf, som det vil være kendt for fagfolk. Opfindelsen inkluderer de adskilte par såvel som blandinger deraf i form af racemiske blandinger eller som adskilte optisk aktive isomere former.

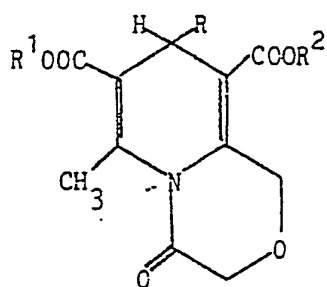
Forbindelserne ifølge opfindelsen kan fremstilles ad et antal forskellige veje, herunder de følgende:

(1) Forbindelser med formlen (I), hvori Y er $-(\text{CH}_2)_2-$, kan fremstilles som følger:



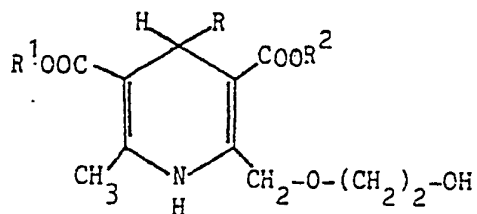
----(II)

Cyclisering (f.eks. med carbonyldiimidazol
og N-methylmorpholin)



----(III)

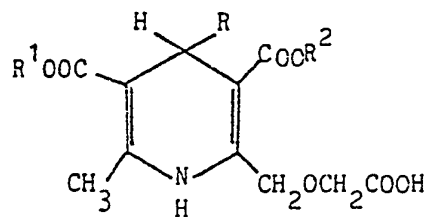
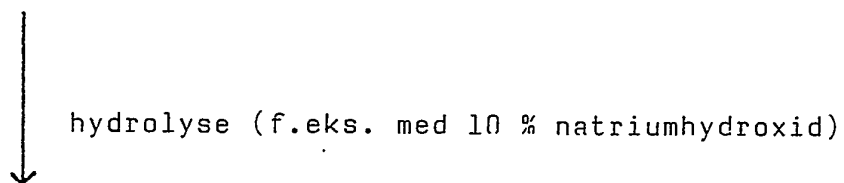
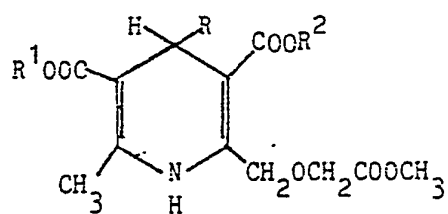
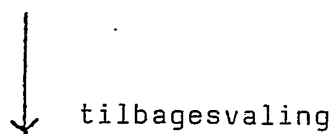
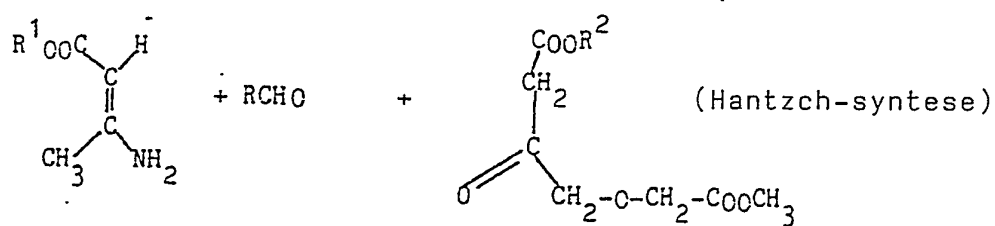
Reduktion (f.eks. med NaBH₄/C₂H₅OH)



----(IA)

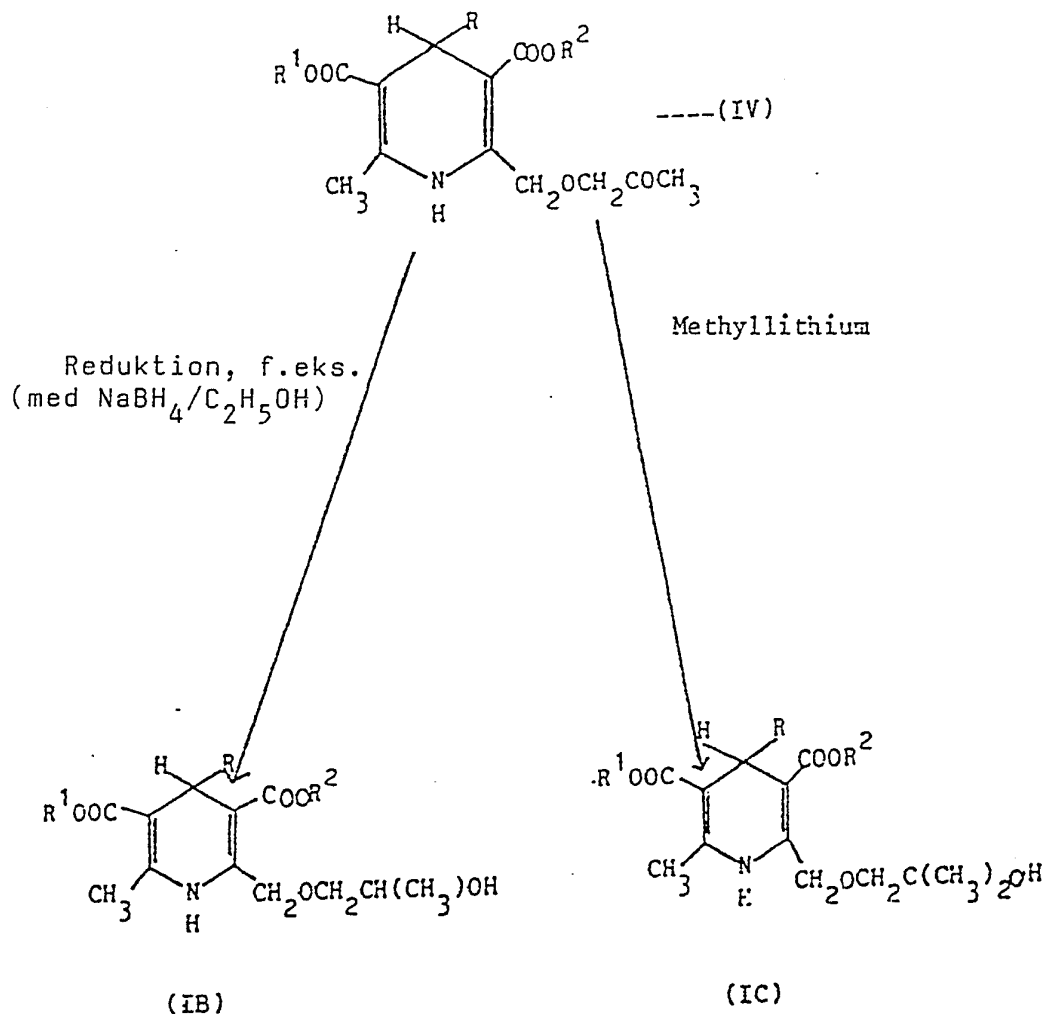
Cycliseringen udføres typisk ved omrøring af dihydropyridinen (II), carbonyldiimidazol og N-methylmorpholin i et egnet organisk opløsningsmiddel, f.eks. tetrahydrofuran, indtil reaktionen er fuldført. Produktet (III) kan derpå udvindes ved hjælp af konventionelle midler. Reduktionen kan derpå udføres ved at reducere oxazinet (III) med et egnet reduktionsmiddel i et organisk opløsningsmiddel, f.eks. natriumborhydrid i ethanol ved stuetemperatur, eller lithiualuminiumhydrid i tetrahydrofuran ved omkring 0 °C. Om nødvendigt kan reaktionsblandingen opvarmes til op mod 80 °C for at fremskynde reaktionen. Produktet kan igen isoleres og renses konventionelt.

Udgangsmaterialerne med formlen (II) er enten kendte forbindelser eller kan fremstilles analogt med kendt teknik, se f.eks. EP offentliggørelsesskrift nr. 0100189. En typisk procedure er som følger:



----(II)

(2) Forbindelser, hvori Y er $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ eller $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, kan fremstilles som følger:

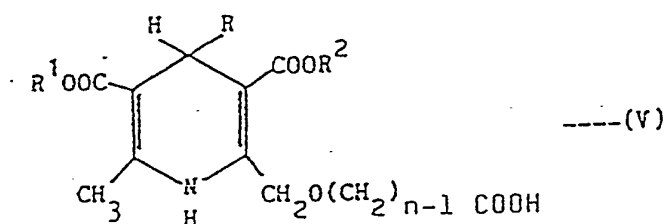


Reduktionen udføres typisk ved reduktion af ketonen (IV) med et egnet reduktionsmiddel i et organisk opløsningsmiddel, f.eks. natriumborhydrid i ethanol ved stuetemperatur eller lithiumaluminiumhydrid i tetrahydrofuran ved omkring 0 °C. Om nødvendigt kan reaktionsblandingen opvarmes til op mod 80 °C for at fremskynde reaktionen. Produktet (IB) kan derpå isoleres konventionelt.

Reaktionen med methylolithium udføres typisk i et organisk opløsningsmiddel, f.eks. tetrahydrofuran, ved fra -80 til 0 °C. Igen kan produktet (IC) isoleres konventionelt.

Ketonerne (IV), som også er hidtil ukendte forbindelser, kan fremstilles udfra syrerne (II). Denne metode involverer typisk omsætning af syren (II) med carbonyldiimidazol, f.eks. i dichlormethan, til dannelse af imidazolidet. Omsætning af dette med 2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion i nærvær af pyridin og i f.eks. dichlormethan, efterfulgt af hydrolyse under anvendelse af f.eks. vandig eddikesyre under tilbagesvaling giver ketonerne.

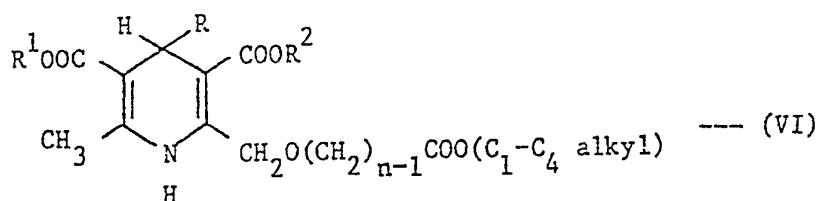
(3) Forbindelser, hvor Y er $-(CH_2)_n-$, hvor n er 2, 3 eller 4, kan fremstilles ved reduktion af den passende syre med formlen:



Det foretrukne reduktionsmiddel er boran, og reaktionen udføres typisk i tetrahydrofuran. Temperaturer på fra 0 °C til stuetemperatur er sædvanligvis egnede, selv om der, om nødvendigt, kan opvarmes til op mod 60 °C.

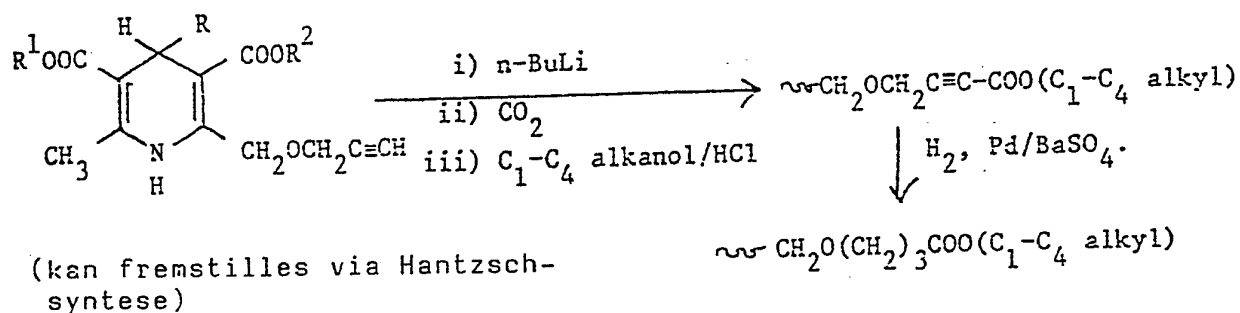
Udgangsmaterialerne (V) kan fremstilles ved Hantzsch-syntesen [se reaktionsvejen (1)] under anvendelse af det passende 4-substituerede acetoacetat.

(4) Forbindelser, hvori Y er $-(CH_2)_n-$, hvor n er 2, 3 eller 4, kan også fremstilles ved reduktion af alkyl-esterne (VI):



Reduktionen udføres fortrinsvis under anvendelse af
 methyl- eller ethylesteren, og det foretrukne reduktions-
 middel i dette tilfælde er lithiumaluminiumhydrid. Typisk
 udføres reaktionen i et egnet organisk opløsningsmiddel,
 f.eks. tetrahydrofuran, ved fra omkring 0 °C til omkring
 5 stuetemperatur, selv om der, om nødvendigt kan opvarmes
 til op imod 60 °C.

Selv om udgangsmaterialerne (VI), ligesom dem med formlen
 (V), kan fremstilles via Hantzsch-syntesen, er der,
 10 når n er 4, en vej til rådighed via visse alkylmellem-
 produkter, som nærmere belyst i de efterfølgende præ-
 parationer. Skematisk kan denne vej belyses som følger:



Omsætning af de ovenstående alkyner med kviksølv (II)-ioner
 (f.eks. afledt fra kviksølv (II)-sulfat) med vandig
 15 mineralsyre (f.eks. H_2SO_4 i vandigt dioxan) er en alter-
 nativ vej til ketonerne (IV). Typisk udføres reaktionen
 med en moderat opvarmning, f.eks. til 50 - 70 °C.

- Evnen hos forbindelserne med formlen (I) til at inhibere bevægelsen af calcium ind i cellen påvises ved deres effektivitet til at reducere kontraktionen af vaskulært væv in vitro, som er konsekvensen af calciumindstrømning
- 5 forårsaget af høj ekstracellulær koncentration af kaliumioner. Prøvningen gennemføres ved at montere spiralformet udskårne strimler af rotteaorta med den ene ende fastgjort og den anden hæftet til en kraft-transducer. Vævet neddyppes i et bad af fysiologisk saltopløsning indeholdende 2,5 mM Ca^{2+} og 5,9 mM $\text{K}^{\oplus}$. Kaliumchlorid sættes til badet med en pipette til opnåelse
- 10 af en endelig $\text{K}^{\oplus}$ -koncentration på 45 millimolær. Ændringen i spænding forårsaget af den resulterende kontraktion af vævet noteres. Badet aftappes og erstattes med frisk saltopløsning, og efter 45 minutter gentages prøvningen
- 15 med den bestemte prøveforbindelse til stede i saltopløsningen. Den koncentration af forbindelsen, som er nødvendig til at reducere reaktionen med 50 % (IC_{50}) optegnes.
- 20 Forbindelsernes antihypertensive aktivitet bedømmes efter oral indgivning med måling af faldet i blodtryk hos spontant hypertensive rotter eller renalt hypertensive hunde.
- Til indgivning på mennesker ved kurativ eller profylaktisk behandling af hjertetilstande og hypertension vil
- 25 orale doseringer af forbindelserne være i området 5 - 100 mg dagligt for en gennemsnitlig voksen patient (70 kg), typisk 10 - 60 mg dagligt. Således vil individuelle tabletter eller kapsler for en typisk voksen patient
- 30 almindeligvis indeholde 5, 10 eller 20 mg aktiv forbindelse i et egnet farmaceutisk acceptabelt medium eller bærer. Doseringer til intravenøs indgivning vil typisk være inden for området 1 - 10 mg pr. enkelt dosis efter behov. I praksis vil lægen bestemme den faktiske

dosering, som vil være mest egnet for en individuel patient, og den vil variere med den bestemte patients alder, vægt og reaktion. De ovennævnte doseringer er eksempler på gennemsnitstilfælde, men der kan selvfølgelig være individuelle tilfælde, hvor højere eller lavere doseringsområder kan være af værdi, og sådanne er omfattet af opfindelsen.

Til human brug kan forbindelserne med formlen (I) indgives alene, men de vil almindeligvis blive indgivet i blanding med en farmaceutisk bærer udvalgt under hensyntagen til den påtænkte indgivningsvej og farmaceutisk standardpraksis. F.eks. kan de indgives oralt i form af tabletter indeholdende sådanne excipienter som stivelse eller lactose eller i kapsler eller æg, enten alene eller i blanding med excipienter, eller i form af elixirer eller suspensioner indeholdende aroma- eller farvemidler. De kan injiceres parenteralt, f.eks. intravenøst, intramuskulært eller subkutant. Til parenteral indgivning anvendes de bedst i form af en steril vandig opløsning, som kan indeholde andre stoffer, f.eks. tilstrækkeligt salte eller glucose til at gøre opløsningen isotonisk.

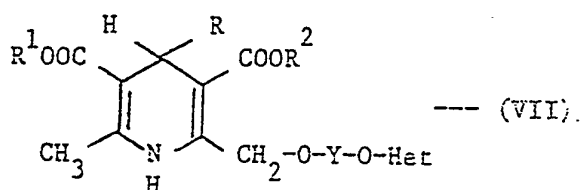
Således tilvejebringer opfindelsen i et yderligere aspekt farmaceutiske præparater, som er ejendommelige ved, at de indeholder en forbindelse med formlen (I) eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf sammen med et farmaceutisk acceptabelt fortyndingsmiddel eller bærestof.

Opfindelsen inkluderer også forbindelser med formlen (I) eller farmaceutisk acceptable salte deraf til anvendelse som terapeutikum, især til behandling af iskæmisk hjertesygdom, angina eller hypertension hos mennesker.

I overensstemmelse hermed kan man beskytte hjertet mod

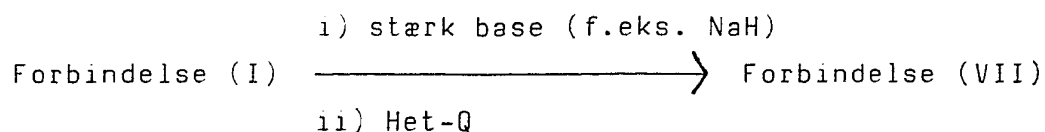
de skadelige virkninger af iskæmi eller behandle hypertension ved indgivelse af en effektiv mængde af en forbindelse med formlen (I) eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf eller et farmaceutisk præparat som defineret ovenfor.

Foruden deres anvendelse som farmaceutiske midler har mange af forbindelserne med formlen (I) vist sig at være nyttige syntesemellemprodukter som beskrevet i den senere indleverede EP patentansøgning, offentliggørelse nr. 164 247. Den ansøgning beskriver antiiskæmiske og antihypertensive dihydropyridinderivater med formlen:



hvor R , R^1 og R^2 har til dels samme betydninger som angivet i den foreliggende ansøgning, Y betyder $-(CH_2)_n-$, hvor n er 2, 3 eller 4, eller $-CH_2CH(CH_3)-$, og Het betyder en eventuelt substitueret 5- eller 6-leddet aromatisk heterocyclisk gruppe knyttet til nabooxygenatomet via et carbonatom, og hvilken heterocyclisk gruppe eventuelt er kondenseret til den benzenring, som i sig selv eventuelt er substitueret. Et typisk eksempel på " Het " er eventuelt substitueret pyrimidinyl.

Alment kan anvendelsen af de i den foreliggende ansøgning omhandlede forbindelser til fremstilling af forbindelserne med formlen (VII) belyses som følger:



"Het" har den ovenfor angivne betydning, og Q er en fraspaltelig gruppe, fortrinsvis Cl.

De følgende eksempler tjener til nærmere belysning af opfindelsen.

5 EKSEMPEL 1

4-(2-Chlorphenyl)-3-ethoxycarbonyl-2-(2-hydroxyethoxymethyl)-5-methoxycarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin

En 1M opløsning af boran i tetrahydrofuran (10 ml) sættes dråbevis i løbet af 10 minutter til en omrørt is-afkølet opløsning af 2-[4-(2-chlorphenyl)-3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin-2-yl]methoxy-

10 eddikesyre (2,0 g - se præparation 4 i EP offentliggørelses-skrift nr. 0100189) i tetrahydrofuran (20 ml), og blandingen fik lov at opvarmes til stuetemperatur. Blandingen

15 blev omrørt ved stuetemperatur i 3 dage, udsukt med vand (5 ml) og inddampet. Remanensen blev opdelt mellem methylacetat og mættet vandig natriumhydrogencarbonatopløsning, og det organiske lag blev tørret over MgSO_4 og inddampet. Den resterende olie blev rensat ved chroma-

20 tografi på silicagel (10 g) under anvendelse af hexan plus 20 $\rightarrow$ 50 % dichlormethan efterfulgt af dichlormethan plus 0 $\rightarrow$ 1 % methanol som elueringsmiddel. Passende fraktioner blev kombineret og inddampet, og den resulterende olie blev krystalliseret fra hexan, hvorved der

25 blev opnået den i overskriften angivne forbindelse (0,6 g, smp. 125 - 130 °C).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 7,0 - 7,65 (5H,m); 5,48 (1H, s); 4,81 (2H,s); 4,12 (2H,q,J = 7Hz); 3,5 - 4,0 (4H,m); 3,65 (3H,s); 2,38 (3H,s) og 1,21 (3H,t,J = 7Hz).

EKSEMPEL 2

5 4-(2,3-Dichlorphenyl)-3-ethoxycarbonyl-2-(2-hydroxyethoxy-methyl)-5-methoxycarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin blev fremstillet ved den i eksempel 1 beskrevne metode under anvendelse af 2-[4-(2,3-dichlorphenyl)-3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin-2-yl]methoxy-
10 eddikesyre (se præparation 5 i EP offentliggørelsesskrift nr. 0100189) og boran som udgangsmaterialer.

Produktet havde et smeltepunkt på 120 - 121 °C.

Analyse, %:

fundet: C 54,30; H 5,49; N 3,13;
15 $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{NO}_6$ kræver: C 54,06; H 5,22; N 3,15.

EKSEMPEL 3

(A) 7-(2,3-Dichlorphenyl)-8-ethoxycarbonyl-6-methoxycarbonyl-5-methyl-3-oxo-2,3,7,9-tetrahydropyridol[1,2-c]-1,4-oxazin

20 En opløsning af 2-[4-(2,3-dichlorphenyl)-3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin-2-yl]methoxy-eddikesyre (9,16 g) carbonyldiimidazol (3,60 g) og N-methyl-morpholin (3,5 ml) i tetrahydrofuran (30 ml) blev omrørt ved stuetemperatur i 16 timer og derpå indampet. Remanen-
25 sen blev optaget dichlormethan, og opløsningen vasket med 2 M saltsyre, 10 % vandig natriumcarbonatopløsning og vand, tørret over Na_2SO_4 og indampet. Omkrystallisa-

tion af remanensen fra ethylacetat gav den i overskriften angivne forbindelse (4,70 g), smp. 172 - 173 °C.

Analyse, %:

fundet C 53,27; H 4,27; N 3,15;

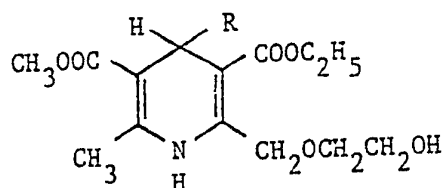
5 $C_{20}H_{19}Cl_2NO_6$ kræver: C 53,27; H 4,44; N 3,27.

(B) 4-(2,3-Dichlorphenyl)-3-ethoxycarbonyl-2-(2-hydroxy-ethoxymethyl)-5-methoxycarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin

En blanding af natriumborhydrid (1,52 g) og 7-(2,3-dichlor-phenyl)-8-ethoxycarbonyl-6-methoxycarbonyl-5-methyl-3-oxo-
 10 2,3,7,9-tetrahydropyrido[1,2-c]-1,4-oxazin (9,00 g)
 i ethanol (100 ml) blev omrørt ved stuetemperatur i
 16 timer og derpå inddampet. Remanensen blev optaget
 i dichlormethan, og opløsningen blev vasket med vand,
 2 M saltsyre og vand, tørret over Na_2SO_4 og inddampet.
 15 Remanensen blev krystalliseret fra ether, hvorved der
 blev opnået den i overskriften angivne forbindelse (6,00 g),
 smp. 120 - 121 °C. Dette materiale blev spektroskopisk
 bekræftet at være identisk med det, der blev opnået
 ved proceduren i eksempel 2.

20 EKSEMPEL 4 og 5

De følgende forbindelser blev fremstillet på lignende måde som proceduren i det forudgående eksempel del (A) og (B) ud fra tilsvarende udgangsmaterialer:



Eksempel nr.	R	Smp. (°C)	Analyse % (Teoretisk i parentes)		
			C	H	N
4	2-Chlor-3-trifluormethyl-phenyl	123-124	52,05 (52,77)	4,80 4,82	2,96 2,93)
5	2-Chlorpyridin-3-yl	76-78	55,07 (55,54)	5,77 5,60	6,52 6,80)

Udgangsmaterialerne, nemlig 2-[4-(2-chlor-3-trifluormethyl-phenyl)-3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin-2-yl]methoxyeddikesyre, smp. 168 - 170 °C og dens 4-(2-chlorpyridin-3-yl)-analoge, isoleret som et skum, blev fremstillet på lignende måde som proceduren i eksempel 4 i EP offentliggørelsesskrift nr. 0100189. De blev anvendt direkte.

EKSEMPEL 6

(A) 1-[4-(2,3-Dichlorphenyl)-3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin-2-yl]methoxyacetone

En opløsning af carbonyldiimidazol (8,00 g) og 2-[4-(2,3-dichlorphenyl)-3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin-2-yl]methoxyeddikesyre (20,00 g) i dichlormethan (400 ml) blev omrørt ved stuetemperatur under nitrogen i 2 timer og derpå sat til en opløsning af pyridin (3,60 g) og 2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion (6,50 g) i dichlormethan i løbet af 5 minutter. Blandingen blev omrørt ved stuetemperatur i 2 dage, vasket succesivt med iskold 2,5 M saltsyre og mættet saltvand, tørret over magnesiumsulfat og indampet. Residualen blev opløst

vand (300 ml) og eddikesyre (150 ml) og opvarmet under tilbagesvaling i 5 timer. Blandingen blev indampet og opdelt mellem diethylether (800 ml) og 10 % vandig natriumcarbonatopløsning. Etheropløsningen blev tørret
 5 over magnesiumsulfat og indampet. Remanensen blev chromatograferet på siliciumdioxid (50 g "Kieselgel [®] 60-H") under anvendelse af 30 % hexan i dichlormethan som elueringsmiddel. Fraktioner, som indeholdt det rene produkt, blev indampet, hvorved der blev opnået den i overskriften
 10 angivne forbindelse (6,5 g), smp. 117 - 119 °C.

Analyse, %:

fundet: C 55,41; H 5,17; N 3,46;

$C_{21}H_{23}Cl_2NO_6$ kræver: C 55,27; H 5,08; N 3,07.

15 (B) 1-[4-(2,3-Dichlorphenyl)-3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin-2-yl]methoxypropan-2-ol

En opløsning af 1-[4-(2,3-dichlorphenyl)-3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin-2-yl]methoxyacetone (0,46 g) og natriumborhydrid (0,10 g) i ethanol (40 ml) blev omrørt stuetemperatur i 5 timer. Opløsningen
 20 blev indampet, remanensen opløst i ethylacetat og vasket tre gange med vand. Det organiske lag blev tørret over magnesiumsulfat og indampet. Remanensen blev krystalliseret fra diethylether/hexan, hvorved der blev opnået den i overskriften angivne forbindelse (0,20 g) smp. 110 - 113 °C.

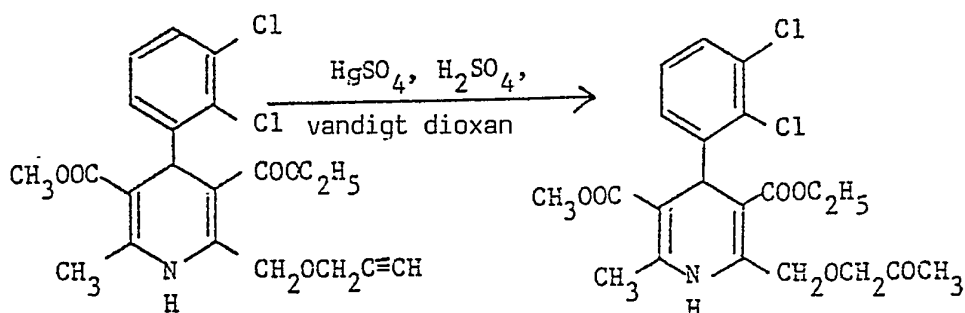
25 Analyse, %:

fundet: C 55,01; H 5,36; N 3,09;

$C_{21}H_{25}Cl_2NO_6$ kræver: C 55,03; H 5,50; N 3,06.

EKSEMPEL 7

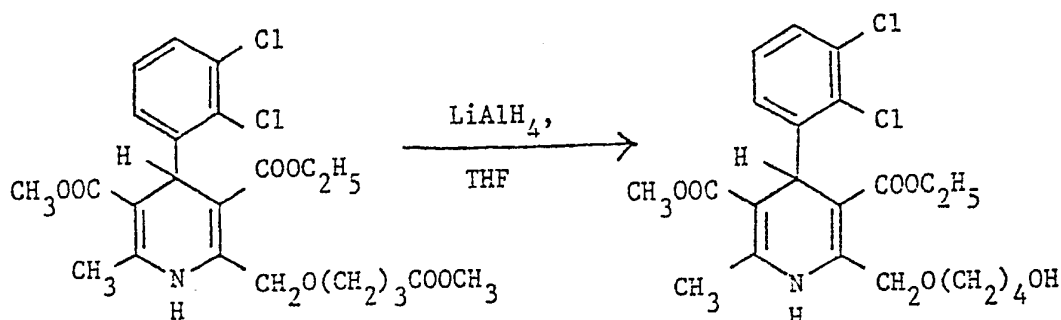
1-[4-(2,3-Dichlorphenyl)-3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin-2-yl]methoxyacetone



En opløsning af 1-[4-(2,3-dichlorphenyl)-3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin-2-yl]methoxy-2-propyn (1,06 g), [se præparation 3], kviksølv (II)-sulfat (0,10 g) og koncentreret svovlsyre (0,2 ml) i en blanding af vand (20 ml) og dioxan (20 ml) blev opvarmet til 60 °C i 2 timer og derpå indampet. Remanensen blev opdelt mellem ether og vand, og det organiske lag blev vasket med mættet vandig natriumchloridopløsning og vand, tørret over natriumsulfat og indampet, hvorved der blev opnået den i overskriften angivne forbindelse (0,93 g), smp. 119 - 121 °C. Dette materiale blev spektroskopisk bekræftet at være identisk med produktet fra eksempel 6 (A).

EKSEMPEL 8

4-[4-(2,3-Dichlorphenyl)-3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin-2-yl]methoxy-1-hydroxybutan



En opløsning af methyl-4-[4-(2,3-dichlorphenyl)-3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin-2-yl]methoxybutanoat (0,50 g) i tetrahydrofuran (10 ml) sættes dråbevis i løbet af 10 minutter til en omrørt is-afkølet suspension af lithiumaluminiumhydrid (76 mg) i tetrahydrofuran (25 ml). Blandingen blev omrørt ved 0 °C i 70 minutter, udsukt ved udhældning i overskud af isvand og opdelt mellem ethylacetat og vand. Lagene blev adskilt, og det organiske lag blev vasket to gange med vand, tørret (MgSO_4) og indampet. Remanensen blev rensed ved chromatografi på siliciumdioxid (7 g) under anvendelse af dichlormethan plus 0—20 volumen-% ethylacetat som elueringsmiddel. Passende fraktioner blev kombineret og indampet, og remanensen blev omkrystalliseret fra diisopropylether, hvorved der blev opnået den i overskriften angivne forbindelse, (0,28 g), smp. 103 - 104 °C.

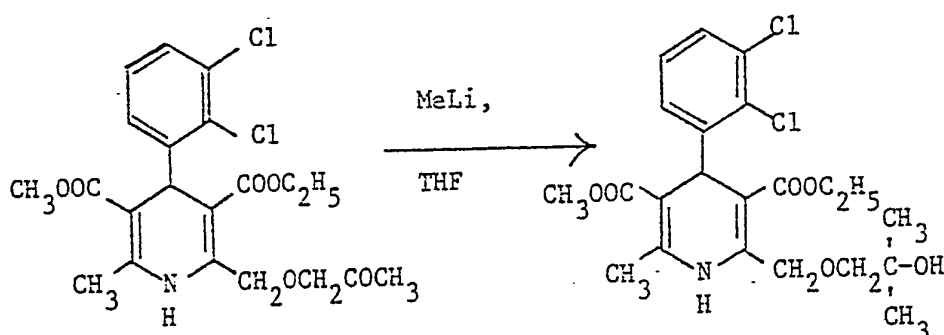
Analyse, %:

fundet: C 55,82; H 5,77; N 3,34;

$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{NO}_6$ kræver: C 55,93; H 5,72; N 2,97.

EKSEMPEL 9

1-[4-(2,3-Dichlorphenyl)-3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin-2-yl]methoxy-2-hydroxy-2-methylpropanhemihydrat



- 5 En 1,6 M opløsning af methyllithium i ether (1,3 ml) sættes dråbevis i løbet af 5 minutter til en omrørt opløsning af 1-[4-(2,3-dichlorphenyl)-3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin-2-yl]methoxyacetone (0,46 g) se eksempel 6) i tetrahydrofuran (30 ml)
- 10 under afkøling i et bad af isopropylalkohol og fast carbondioxid. Blandingen blev omrørt under afkøling i 30 minutter, fik lov at opvarmes til 0 °C og blev derpå omrørt ved 0 °C i 20 minutter. Reaktionsblandingen blev udsukt ved udhældning i mættet vandig ammoniumchloridopløsning og ekstraheret i ethylacetat. Det organiske
- 15 lag blev vasket med vand, tørret over Na_2SO_4 og indampet. Remanensen blev rensed ved chromatografi på SiO_2 (6 g) under anvendelse af toluen plus 0—50 volumen-% ethylacetat som elueringsmiddel. Passende fraktioner blev
- 20 kombineret og indampet og remanensen blev omkrystalliseret fra diisopropylether, hvorved der blev opnået den i overskriften angivne forbindelse (0,14 g), smp. 142 - 143 °C.

Analyse, %:

fundet: C 55,14; H 5,64; N 2,91;

$C_{22}H_{25}Cl_2NO_6 \cdot 0.5 H_2O$ kræver: C 55,11; H 5,43; N 2,91.

EKSEMPEL 10

- 5 Dette eksempel belyser anvendelsen af produktet fra eksempel 1 som syntesemellemprodukt og er det samme som eksempel 1 i det ovennævnte EP offentliggørelses-skrift nr. 164 247.

10 4-(2-Chlorphenyl)-3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-2-[2-(2-pyrimidinyloxy)ethoxymethyl]-1,4-dihydropyridin

- 15 Natriumhydrid (90 mg af en 80 vægt-% dispersion i olie) sættes til en opløsning af 4-(2-chlorphenyl)-3-ethoxycarbonyl-2-(2-hydroxyethoxymethyl)-3-methoxycarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin (0,60 g) i tetrahydrofuran (20 ml), og blandingen blev omrørt ved stuetemperatur i 45 minutter og derpå behandlet med 2-chlorpyrimidin (0,17 g). Blandingen blev omrørt ved stuetemperatur i 3 dage og inddampet. Remanensen blev opløst i ethylacetat, og opløsningen blev vasket succesivt med 2 M saltsyre, 5 % vandig natrium-carbonatopløsning og saltvand, tørret over $MgSO_4$ og
- 20 inddampet. Remanensen blev krystalliseret fra ether, hvorved der blev opnået den i overskriften angivne forbindelse (90 mg) smp. 101 °C.

Analyse, %:

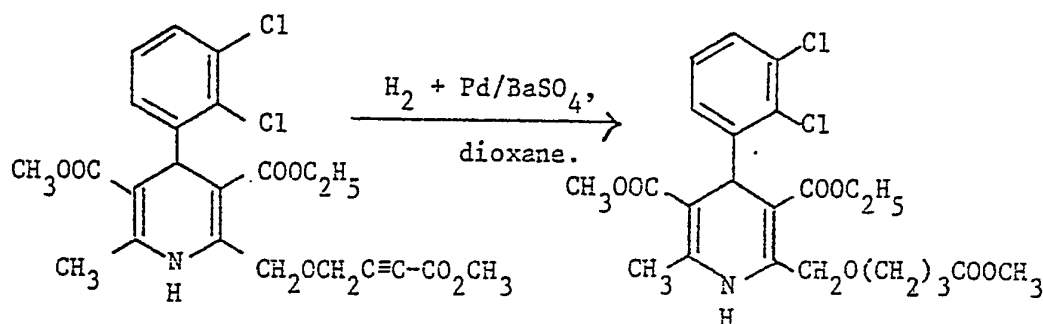
25 fundet: C 58,77; H 5,52; N 8,30;

$C_{24}H_{26}ClN_3O_6$ kræver: C 59,07; H 5,37; N 8,61.

De følgende præparationer belyser fremstillingen af visse udgangsmaterialer.

Præparation 1

5 Methyl-4-[4-(2,3-dichlorphenyl)-3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin-2-yl]methoxybutanoat



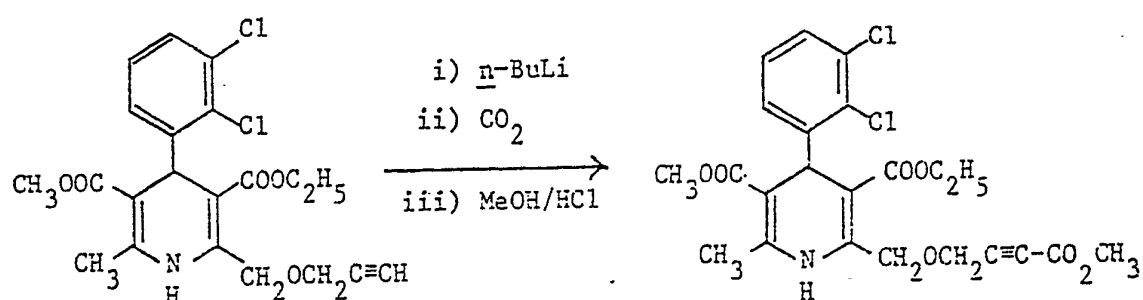
En opløsning af methyl-4-[4-(2,3-dichlorphenyl)-3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin-2-yl]methoxybut-2-ynoat (10,00 g) i dioxan (30 ml) blev omrørt under en atmosfæres hydrogentryk ved stuetemperatur i nærvær af 5 % palladium på bariumsulfat. Efter at hydrogenoptagelsen var ophørt, blev blandingen filtreret og indampet. Remanensen blev rensat ved chromatografi på siliciumdioxid (6 g) under anvendelse af toluen plus 0—→50 % ethylacetat som elueringsmiddel. Passende fraktioner blev kombineret og indampet, og remanensen blev omkrystalliseret fra diisopropylether, hvorved der blev opnået den i overskriften angivne forbindelse (0,40 g) smp. 78 - 80 °C.

Analyse, %:

20 fundet: C 55,32; H 5,42; N 2,80;
 $C_{23}H_{27}Cl_2NO_7$ kræver: C 55,42; H 5,42; N 2,81.

Præparation 2

Methyl-4-[4-(2,3-dichlorphenyl)-3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin-2-yl]methoxybut-2-ynoat



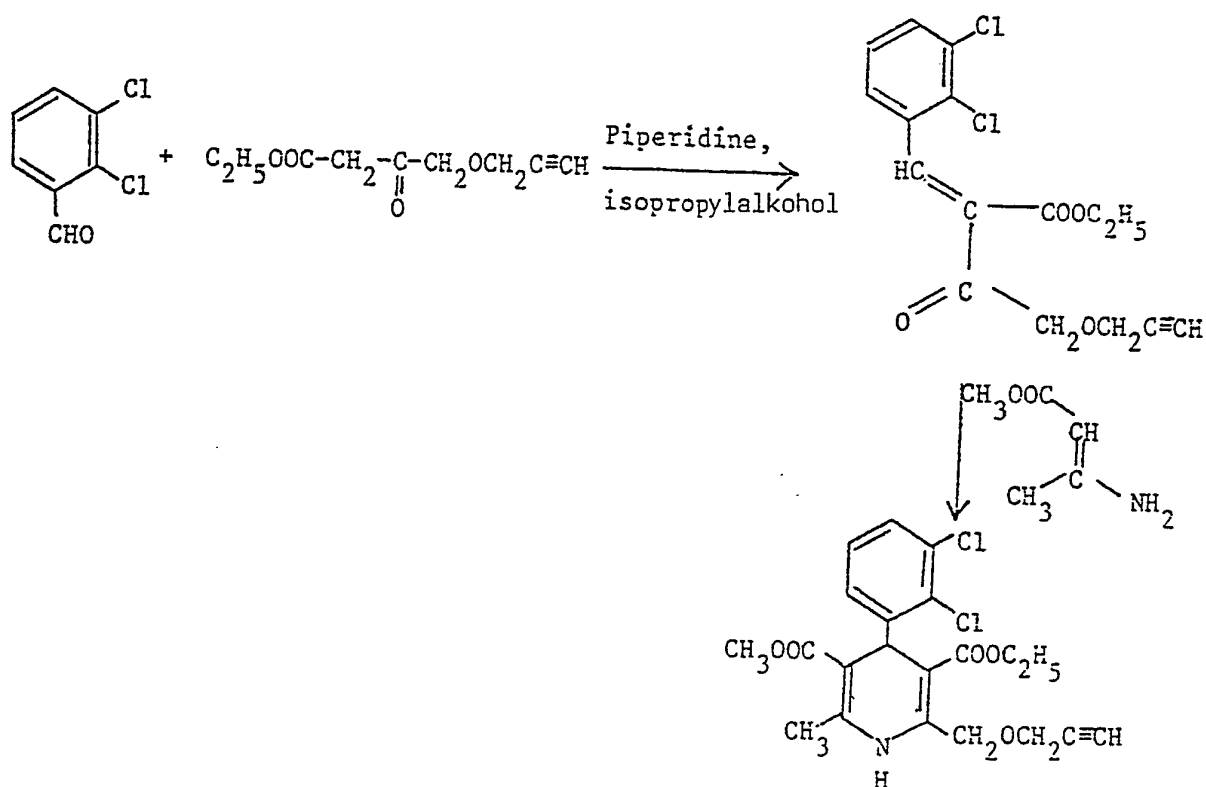
- 5 En 1,6 M opløsning af n -butyllithium i hexan (45 ml) sættes dråbevis til en opløsning af 1-[4-(2,3-dichlorphenyl)-3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin-2-yl]methoxy-2-propyn (132 g) i tetrahydrofuran (1 liter), medens temperaturen holdtes under $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$.
- 10 Blandingen blev omrørt ved $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ i 2 timer, og derpå sendtes carbondioxidgas igennem opløsningen i 30 minutter under afkøling i et bad af acetone og fast carbondioxid. Blandingen fik lov at opvarmes til $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, medens gennemstrømningen af carbondioxidgas fortsattes, og derpå
- 15 blev den udsukt med vand (1 liter) og lagene adskilt. Det vandige lag blev ekstraheret i ether (500 ml), og de kombinerede organiske lag blev vasket med vand, fortyndet med dichlormethan, vasket med 1 M saltsyre, tørret over MgSO_4 og inddampet. Remanensen blev udrevet med
- 20 methanol, og det resulterende faste stof blev opsamlet, vasket med koldt ($-20\text{ }^{\circ}\text{C}$) methanol og tørret, hvorved der blev opnået 4-[4-(2,3-dichlorphenyl)-3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin-2-yl]methoxybut-2-ynsyre (83,8 g), smp. $150 - 152\text{ }^{\circ}\text{C}$.
- 25 En blanding af denne rå syre (14 g) og koncentreret saltsyre (1 ml) i methanol (100 ml) blev opvarmet under

tilbagesvaling i 2 timer, koncentreret til et volumen på 50 ml og fortyndet med vand (140 ml) og chloroform (140 ml). Lagene blev adskilt, og det organiske lag blev vasket med vand, tørret over Na_2SO_4 og inddampet.

- 5 Remanensen blev udrevet med varmt methanol, og efter afkøling blev det resulterende faste stof opsamlet, vasket med methanol og tørret til opnåelse af den i overskriften angivne ester (9,0 g), smp. 111 - 113 °C.

Præparation 3

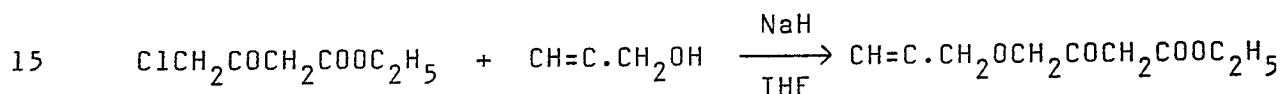
- 10 1-[4-(2,3-Dichlorphenyl)-3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin-2-yl]methoxy-2-propyn



Piperidin (2,4 g) sættes dråbevis i løbet af 10 minutter til en omrørt blanding af ethyl-4-(prop-2-ynoxy)acetoacetat (63 g) og 2,3-dichlorbenzaldehyd (60 g) i isopropylalkohol (600 ml), og blandingen blev omrørt ved stuetemperatur i 24 timer. Blandingen blev derpå behandlet med methyl-3-aminocrotonat (39 g), omrørt ved stuetemperatur i 4 dage og inddampet. Den resterende olie blev opløst i methanol (300 ml), og opløsningen holdt ved -20 °C i 2 dage. Det resulterende faste stof blev opsamlet, vasket med koldt methanol og tørret, hvorved der blev opnået den i overskriften angivne forbindelse (29,5 g), smp. 104 - 105 °C, som blev anvendt direkte.

Præparation 4

Ethyl-4-(prop-2-ynoxy)acetoacetat

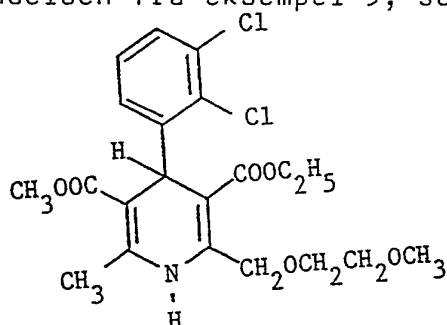


En opløsning af ethyl-4-chloracetoacetat (294 g) i tetrahydrofuran (200 ml) sættes i løbet af 3 timer til en omrørt is-afkølet suspension af natriumhydrid (150 g af en 80 % dispersion i mineralolie) i tetrahydrofuran (500 ml) med en sådan hastighed, at reaktionstemperaturen forblev mindre end eller 20 °C. Derpå sættes i løbet af 2 timer en opløsning af prop-2-ynol (100 g) i tetrahydrofuran (200 ml) til den ovenstående blanding under omrøring og is-afkøling med en sådan hastighed, at reaktionstemperaturen blev aldrig overskredt 25 °C. Blandingen blev derpå omrørt ved stuetemperatur i 16 timer, hældt ud i 2 N saltsyre (900 ml), og lagene blev adskilt. Det organiske lag blev inddampet, og den resulterende røde olie blev i en skilletragt adskilt fra mineralolien. Den røde olie blev optaget i dichlormethan, og den resul-

terende opløsning blev vasket flere gange med vand, tørret over Na_2SO_4 og inddampet til opnåelse af den i overskriften angivne forbindelse (313 g) som en mørk olie, der blev anvendt direkte i præparation 3.

5 Sammenligningsdata

Virkningsstyrken som calciumkanal-blokerende midler in vitro og plasmahalveringstiden blev undersøgt som beskrevet nedenfor for en række forbindelser ifølge opfindelsen og for den nærmest beslægtede forbindelse, 10 der kendes fra dansk patentansøgning nr. 5399/80, nemlig forbindelsen fra eksempel 5, som har strukturen:



Denne betegnes i det følgende som "forbindelse A".

1. Styrke som calciumkanal-blokerende midler in vitro

Forbindelsernes evne til at inhibere bevægelsen af calcium ind i cellen påvises ved deres effektivitet til 15 at reducere kontraktionen af vaskulært væv in vitro, som er følgen af calciumindstrømning forårsaget af høj extracellulær koncentration af kaliumioner. Prøvningen gennemføres ved montering af spiralt udskårne strimler 20 af rotteaorta med den ene ende fikseret og den anden fastgjort til en krafttransducer. Vævet neddyppes i et bad af fysiologisk saltopløsning indeholdende 2,5 mM Ca^{++} og 5,9 mM K^+ . Der sættes kaliumchlorid til badet med en pipette til opnåelse af en endelig K^+ -koncentra- 25 tion på 45 mM. Ændringen i spænding forårsaget af den resulterende kontraktion noteres. Badopløsningen er-

stattes derpå med frisk opløsning indeholdende forbindelsen, som skal prøves, og efter 45 minutter gentages prøvningskontraktionen. Den koncentration af forbindelsen, som kræves til at reducere kontraktionsresponsen med 50 %, bestemmes. Denne koncentration kaldes IC_{50} .

Prøvningen gav følgende resultater

<u>Eksempel nr.</u>	<u>IC_{50}</u>
1	$1,26 \times 10^{-8}$
2, 3B	$3,5 \times 10^{-9}$
4	$1,58 \times 10^{-9}$
6B	$1,58 \times 10^{-8}$
8	$8,9 \times 10^{-9}$
9	$6,3 \times 10^{-8}$
Forbindelse A	$2,0 \times 10^{-8}$

2. Bestemmelse af plasmahalveringstid

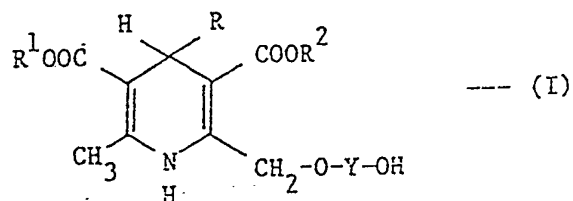
Plasmahalveringstiden for en forbindelse er den tid, det tager for koncentrationen af forbindelsen i plasmaet at falde med 50 %, og er et mål for midlets potentielle virkningsvarighed. Prøvningen gennemføres med vågne hunde, som er blevet sultet natten over. 0,5 mg/kg af forbindelsen indgives intravenøst, og der tages blodprøver til forskellige tider derefter. Plasma adskilles fra blodet ved centrifugering, forbindelsen ekstraheres, og koncentrationen deraf bestemmes ved HPLC. Datamaskine-analyse af faldet i plasmakoncentration af forbindelsen giver et mål for plasmahalveringstiden.

Ved denne prøvning har forbindelsen fra eksempel 2 og 3 (B) en plasmahalveringstid på 7,3 timer, medens den kendte forbindelse A havde en kort halveringstid på 0,6 time.

Ved undersøgelser af forbindelserne blev der ikke bemærket signifikante skadelige toxiske virkninger.

P a t e n t k r a v :

1. 1,4-dihydropyridinderivater med den almene formel



hvor

R betyder phenyl substitueret med 1 eller 2 substituen-
ter, der hver for sig er valgt blandt halogen og trifluor-
5 methyl, eller 2-chlorpyridin-3-yl,

R¹ og R² hver for sig betyder (C₁-C₄)alkyl, og

Y betyder -(CH₂)_n-, hvor n er 2, 3 eller 4, -CH₂CH(CH₃)-
eller -CH₂C(CH₃)₂-,

og farmaceutisk acceptable salte deraf.

10 2. Forbindelser ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t
ved, at R er 2-chlorphenyl eller 2,3-dichlorphenyl.

3. Forbindelser ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t
ved, at R er 2-chlor-3-trifluormethylphenyl eller 2-
15 chlorpyridin-3-yl.

4. Forbindelser ifølge ethvert af de forudgående krav,
k e n d e t e g n e t ved, at Y er -(CH₂)₂-, -(CH₂)₄-,
-CH₂CH(CH₃)- eller -CH₂C(CH₃)₂-.

5. Forbindelser ifølge ethvert af de forudgående krav,
20 k e n d e t e g n e t ved, at R¹ er methyl, og R² er

ethyl.

6. Farmaceutiske præparater, k e n d e t e g n e t
ved, at de indeholder en forbindelse med formlen (I)
eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf ifølge
5 ethvert af kravene 1 - 5 og et farmaceutisk acceptabelt
fortyndingsmiddel eller bærestof.

7. Forbindelser med formlen (I) og farmaceutisk acceptable
salte deraf ifølge ethvert af kravene 1 - 5 til anvendelse
som terapeutikum.